DER EINFLUSS VON HELFERGIN AUF DEN VERLAUF DER THIOPENTAL-NARKOSE

EDGAR HARTEL

1971

PRINT KG
8 München 23
Clemensstraße 27
Telefon 342149

AUS DER ABTEILUNG FÜR KLINISCHE NEURO-PHYSIOLOGIE (PROF.DR. J. KUGLER)
DER NEUROLOGISCHEN KLINIK (PROF.DR. A. SCHRADER) UND
DER ANAESTESIOLOGISCHEN ABTEILUNG (PROF.DR. A. DOENICKE)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK (PROF.DR. H. HOLLE)
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DER EINFLUSS VON HELFERGIN AUF DEN VERLAUF DER THIOPENTAL-NARKOSE

Ein Vergleich elektroenzephalographischer, klinischer, neurologischer und subjektiver Befunde in der Thiopental-Narkose mit und ohne Helfergin. Beobachtungen bei einem Versuch mit doppelter Dosis.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Edgar Hartel

Vordersarling 1972

Berichterstatter: Prof. Dr. J. KUGLER

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. DOENICKE

Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 2.12.1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

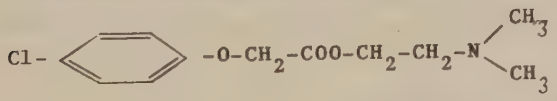
		Seite
I.	PROBLEM	1
II.	METHODE UND MATERIAL	2
III.	BEOBACHTUNGEN (Ergebnisvergleich)	5
	Vigilanz	5
	Okulogramm	15
	Pulsfrequenz, Blutdruck	18
	Atmung	20
	Neurologische Symptome	22
	Venenverträglichkeit	23
	Subjektive Angaben	24
	Versuch mit doppelter Dosis	25
IV.	DISKUSSION	29
V.	ZUSAMMENFASSUNG	33
VI.	SCHRIFTTUM	34

DER EINFLUSS VON HELFERGIN AUF DEN VERLAUF DER THIOPENTAL-NARKOSE

Ein Vergleich elektroenzephalographischer, klinischer, neurologischer und subjektiver Befunde in der Thiopental-Narkose mit und ohne Helfergin. Beobachtungen bei einem Versuch mit doppelter Dosis.

I. PROBLEM

Der Dimethylaminoaethylester der p-chlorphenooxyessigsäure mit der Strukturformel



ist unter dem Namen APN 235, Centrophenoxin, Lucidril und Helfergin[R1] bekannt geworden.

Thuillier und Rumpf fanden 1959, daß Helfergin[R] einen günstigen Einfluß auf den Metabolismus der Hirnzelle ausübt. Der Glukose- und Sauerstofftransport der Hirnzelle wir bei zerebraler Insuffizienz durch Helfergin[R] bedeutend gesteigert; es beeinflußt den neuronalen Energiestoffwechsel durch Förderung der Zellatmung und der Glukoseausnutzung der Nervenzellen (Cazzula und De Martis). Coirault, Rouif und Delay führten Helfergin[R] in die Therapie von Zuständen cerebraler Stoffwechselinsuffizienz ein. Es wurde über Erfolge bei cerebraler Insuffizienz

1) Chemische Fabrik Helfenberg AG

mit involutiver, vasculärer, toxischer, traumatischer, entwicklungsbedingter und psychischer Ursache berichtet.

Da die Narkose die Funktion des zentralen Nervensystems über eine Beeinträchtigung des Ganglienzellstoffwechsels unterdrückt, kann sie als eine reversible, cerebrale Insuffizienz angesehen werden. Es war nun zu prüfen, ob Helfergin^{R} diese narkoseinduzierte Stoffwechselstörung der Ganglienzellen zu beeinflussen vermag. Dabei sollte untersucht werden, ob sich Änderungen in der Narkosetiefe, der Narkosedauer, sowie der Nachwirkungen ergeben. Da die Ableitung von Elektroenzephalogrammen synchron mit verschiedenen Zusatzgrößen eine gute Kontrollmöglichkeit des Narkoseverlaufs bietet, versuchten wir mit dieser Technik den Effekt des Centrophenoxins nachzuweisen.

II. METHODE UND MATERIAL

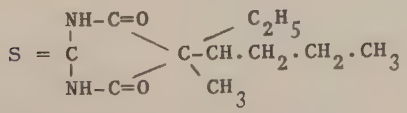
Die Versuche fanden im EEG - Raum der Poliklinik im Juni 1969 von 7 Uhr 30 bis 9 Uhr statt. Vor der Ableitung wurden die Versuchspersonen neurologisch untersucht und über ihr subjektives Befinden befragt. Abgeleitet wurde in bequemer Rückenlage mit einem Neuroskriptgerät der Firma Hellige. Die Ableitung war auf die paramedianen Längsreihen beschränkt. Die Elektroden wurden frontal, präzentral, zentral, parietal und occipital aufgesetzt. Auf drei weiteren Kanälen haben wir Okulogramm, EKG I und Atmung polygraphisch registriert.

Ringförmige Klebeelektroden, die an den äußeren Lidwinkeln befestigt waren, dienten zur Erfassung der Lid- und Bulbusbewegungen.

Die Kontrolle der Pulsfrequenz erfolgte durch das EKG mittels Extremitätenableitung.
Die pneumotachographischen Aufzeichnungen erfolgten mittels eines Hellige Quetschkondensators, der sich unter einem, um den Thorax befestigten Gürtel befand. Um ein Ausgangs EEG und die Ruheregistrierung von Okulogramm, EKG und Atmung zu erhalten, begann die Ableitung 10 Minuten vor der Narkose mit einer Papiergeschwindigkeit von 15 mm/Min. bei einer Eichung von 50 MV - 6 mm.

In beide Cubitalvenen wurden Braunülen gelegt. Links zur Injektion des Narkotikums und des Helfergins, rechts zur Blutentnahme. Die Dosierung des Narkotikums Thiopental[1] richtete sich in dem Versuch nach der Körperoberfläche. Diese wurde nach der Formel von Du Bois aus Körpergröße und Körpergewicht errechnet. Du Bois hat aus dieser Formel ein Nomogramm aufgestellt, welches die Errechnung durch eine Tabelle erleichtert. Pro qm Oberfläche haben wir 210 mg Thiopental[1] gespritzt; eine Versuchsperson erhielt die doppelte Dosis. Die Dosierung des Thiopental schwankte zwischen 375 mg und 425 mg. Die doppelte Dosis bei einer Versuchsperson betrug 800 mg. Thiopental wurde in 20 ml Aqua dest. aufgelöst und in der Zeit von 30 Sekunden injiziert. Die Dosierung des Helfergin blieb unabhängig von der Versuchsperson 500 mg, gelöst in 10 ml Plasdone. Als Praemedikation wurden 5 Minuten vor Narkosebeginn 0,5 mg Atropin gespritzt.

Thiopental ist ein 5 Äthyl - 5/1 methylbutylthiobarbiturat-saures Natrium mit der Formel



1 Penthothal^{R} Abbott, Ingelheim

Es ist als intravenöses Narkotikum mit breitem Indikationsspektrum lange erprobt.

Blutkontrollen und Blutentnahmen erfolgten stets parallel, vor der Narkose, sowie in der 3., 6., 10., 20., 30., 45., 60. und 120. Minute nach der Injektion von Thiopental. Aus den Blutproben wurde die Thiopentalkonzentration im Serum und die Serumcholinesterase (SCHE) nach Kalow und Lindsay bestimmt.

Nach Abschluß des Versuches wurden die Versuchspersonen erneut kurz neurologisch untersucht. Die Äußerungen zum subjektiven Befinden wurden während des Versuches, kurz nachher, und nach einer Stunde bei der letzten Blutentnahme festgehalten.

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 8 gesunden, männlichen Studenten durchgeführt, die sich freiwillig zur Verfügung stellten. Das Durchschnittsalter der Versuchspersonen betrug 24,5 Jahre. Alle erschienen nüchtern zum Versuch, standen zu dieser Zeit unter keinem Medikament, hatten in der vergangenen Nacht 5 - 8 Stunden geschlafen und am Vorabend keinen Alkohol getrunken.

3 Wochen später wurde an denselben Studenten und unter denselben Versuchsbedingungen die Narkose wiederholt. Jeder unterzog sich damit einer reinen Thiopentalnarkose und einer Thiopentalnarkose mit anschließender Helfergininjektion. Dabei erhielten 4 zuerst die Kombination, dann Thiopental allein, bei den anderen war das umgekehrt.

III. BEOBACHTUNGEN

Nach den Versuchen stehen von jeder Versuchsperson die polygraphisch registrierten Kurven der reinen Thiopentalnarkose, sowie die unter gleichen Bedingungen registrierten Kurven der Thiopental-Helfergin Narkose zur Verfügung. Außerdem die neurologischen Befunde und die Erklärungen zum subjektiven Befinden nach beiden Narkosen.

VIGILANZ:

Die EEG Kurven (Abb. 1) wurden in den ersten 10 Minuten der Narkose in 20 Sekunden Intervallen visuell ausgewertet, um in der graphischen Darstellung die Schlaftiefenänderungen möglichst genau darzustellen. Ab der 10. Minute wurde in 40 Sekunden Intervallen ausgewertet. Die Schlafstadien sind nach einer modifizierten Einteilung von Loomis in eine graphische Schlaftiefenkurve übertragen worden.

Es stehen von jeder Versuchsperson die graphischen Versuchsverlaufkurven zur Verfügung (Abb. 2 und 3). In den Einzelversuchen sind durch die vergleichende Aufzeichnung des Schlafverlaufs (Thiopental gegen Thiopental-Helfergin-Narkose) einige deutliche Unterschiede erkennbar. Die als Beispiel gewählte Versuchsperson 7 (Abb. 2) erreichte in beiden Narkosen nach 60 Sekunden das Narkosestadium E. Dieses Stadium wird mit Helfergin 20 Sekunden früher beendet. Mit der reinen Thiopentalnarkose schlief die Versuchsperson von der 22. - 48. Minute durchschnittlich im Stadium C_1. Mit Helfergin erreichte sie das erste Mal in der elften Minute das Stadium A_0 und blieb von der 15. Minute bis zur 50. Minute wach.

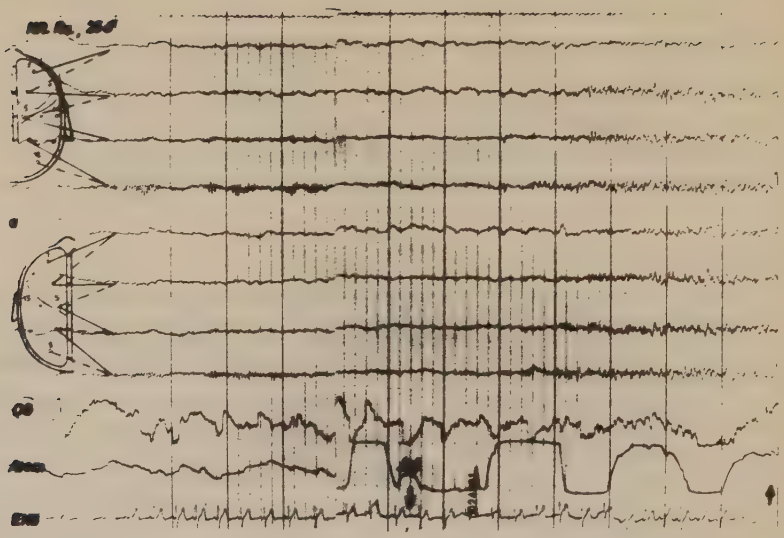
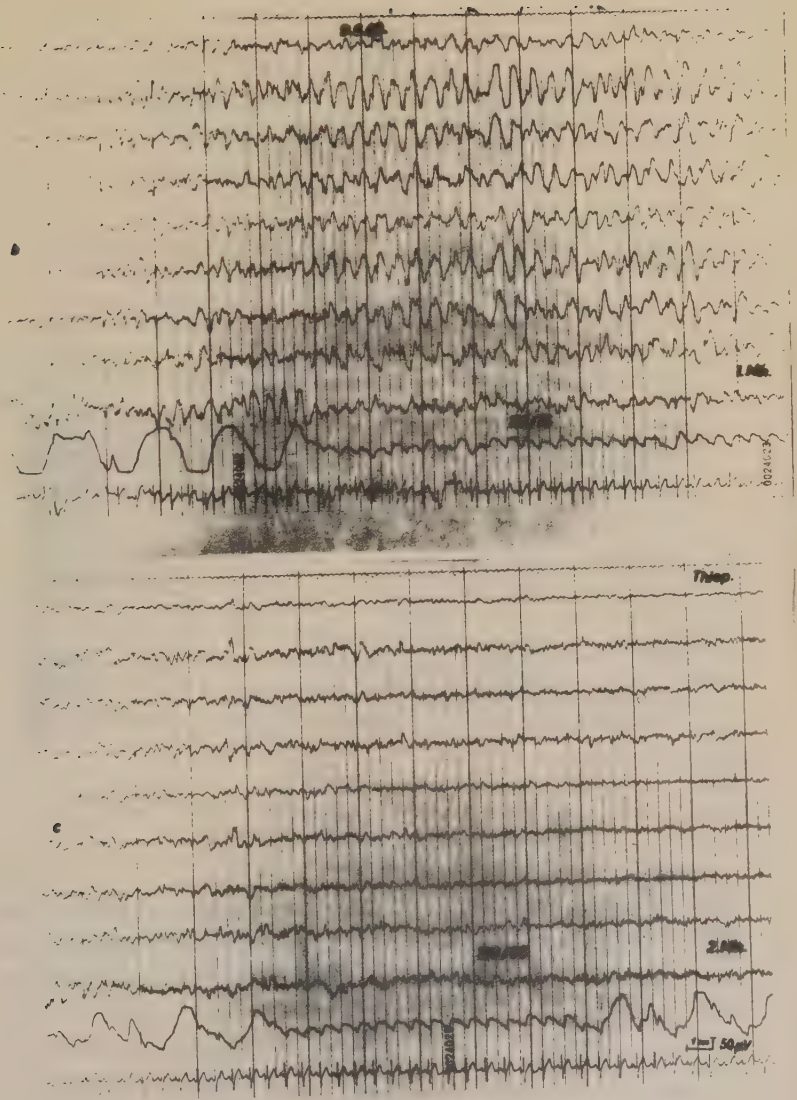


Abb. 1

EEG-Ableitung einer gesunden Versuchsperson bei einer Einschlafdosis von Thiopental (Kr. Ra., 25 a, vom 9.6.69). Synchron registriert das Okulogramm (OG; rechter/linker äußerer Lidwinkel), Atmung und EKGI. Im Wachzustand spindelige Alphatätigkeit, die bei Injektionsbeginn durch die Aufmerksamkeitszuwendung blockiert wird. Noch während der ca. 30 Sekunden dauernden Injektion rascher Übergang in hohe, generalisierte, langsame Aktivität. Ca. 20 Sekunden nach Injektionsbeginn ein Erlöschen der Augenbewegungen und Beginn einer apnoischen Periode (Bildteil b) und nach einer weiteren Minute (Bildteil c) Ausklingen der langsamen Tätigkeit im EEG, Weiterbestand von kleiner, unregelmäßiger, rascher Tätigkeit, neuerliche kurze Periode apnoischer Atmung und Zunahme des Blutdrucks bei beschleunigter Pulsfrequenz.


Thiop.
50 µV

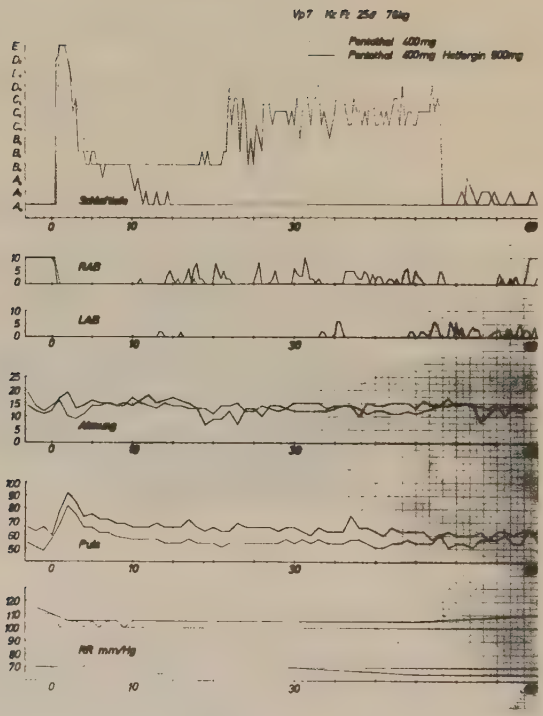


Abb. 2

Darstellung des Verlaufes der Vigilanzschwankungen bis zur 60. Minute nach der Narkose bei einer gesunden Versuchsperson (KR. Fr., 25 a). Deutliche Unterschiede im Verlauf der Nachschlafstadien.
Indexzahlen der raschen Augenbewegungen (RAB) und langsamen Augenbewegungen (LAB), der Atem- und Pulsfrequenz, sowie des Blutdruckes (Extremfall 1).

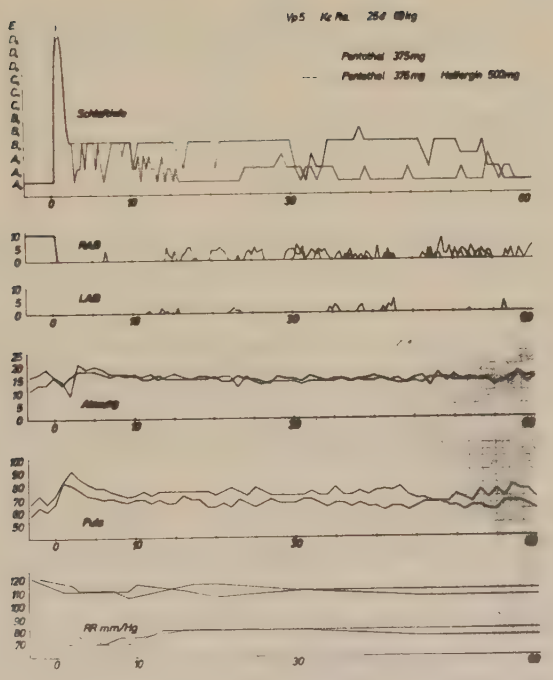


Abb. 3

Darstellung des Verlaufs der Vigilanzschwankungen bis zur 60. Minute nach der Narkose bei einer gesunden Versuchsperson (Kr. Ra. 25 a). (Extremfall 2).

Nicht bei allen Versuchen sind die Unterschiede so klar zugunsten der Helfergin Injektion ausgefallen. Das andere Extrem zeigt die Abb. 3. Der Student kehrte mit Helfergin zwar in der 3. Minute nach Narkosebeginn auf das Ausgangsstadium A_0 zurück, und hatte in den ersten 10 Minuten, verglichen zur reinen Thiopentalnarkose, ein deutlich höheres Vigilanzniveau. Aber der Nachschlaf von der 10. bis zur 50. Minute ist mit Helfergin um meist 2 Schlafstadien (A_2 B_0 gegenüber A_0 A_1) tiefer.

MITTELWERTSKURVEN

Mehr Aussagekraft als die Einzelbeispiele besitzt die Mittelwertskurve der Schlaftiefen. Sie wurde durch die Zusammenfassung der Einzelversuchsergebnisse und die arithmetische Mittelung aller aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen errechnet.

Die Mittelwertskurve nach Thiopentalnarkose unterscheidet sich deutlich von der der nach Thiopental-Helfergin. Die Narkoseeinschlafstadien werden in beiden Versuchsreihen gleich rasch durchlaufen und erreichen beide nach 60 Sekunden ihr tiefstes Schlafstadium. Nur eine Versuchsperson ohne und zwei Versuchspersonen mit Helfergin erreichten das Tiefschlafstadium E nicht. Die Rückkehr zu einem höheren Vigilanzniveau erfolgt mit Helfergin schneller. Auch ist die mittlere Schläfrigkeitsneigung in den ersten 10 Minuten der Narkose geringer (Abb. 4 und 5).

An Hand der Kurve (Abb. 4) neigt man zu folgender Aussage: Die mittlere Schlafneigungstendenz mit Helfergin verhält sich ab der 10. Minute vom Stadium B_0, deutlich linear fallend, um in der 60. Minute A_0 zu erreichen. Doch darf nicht übersehen werden, daß die Mittelwertskurve geringere Schlaftiefen ergibt als die Einzelkurven, weil Gipfelwerte der Einzelkurven sich zeitlich nicht in allen Kurven decken.

Die Mittelwertskurve der reinen Thiopentalnarkose ist ab der 20. bis 40. Minute durch ein Nachschlafstadium gekennzeichnet. Das mittlere Stadienniveau der Versuchspersonen bewegt sich in dieser Zeit zwischen A_2 und B_0, und liegt damit um ungefähr eine Stufe höher als die mittlere Schläfrigkeitsneigung der Kontrollgruppe mit Helfergin.

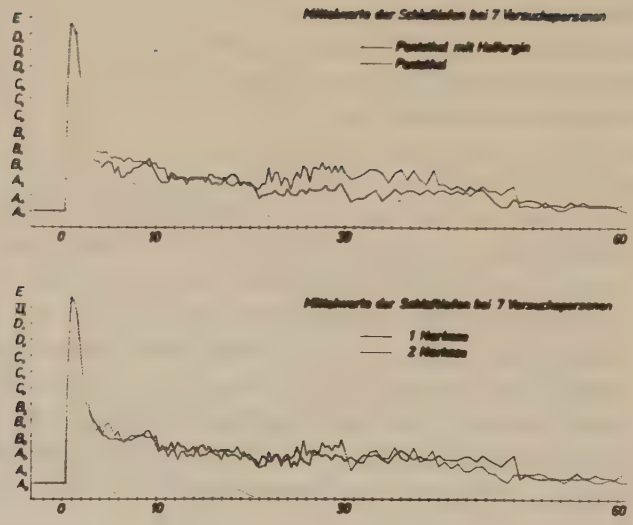


Abb. 4

Mittelwerte der Vigilanzstadien von 7 Versuchspersonen. Im oberen Bildteil zeigt der Verlauf bei den 7 Narkosen mit Thiopental ein etwas verzögertes Ausklingen der Narkosestadien bis zur 10. Minute und von der 20. bis 40. Minute größere Schläfrigkeit als nach Thiopental mit Helfergin. Im unteren Bildteil sind die Mittelwerte der ersten und zweiten Narkosen gegenübergestellt (jede Gruppe enthält zu annähernd gleichen Teilen Narkosen mit Thiopental und mit Thiopental und Helfergin). Der annähernd gleiche Verlauf zeigt das Fehlen eines Gewöhnungseffektes.

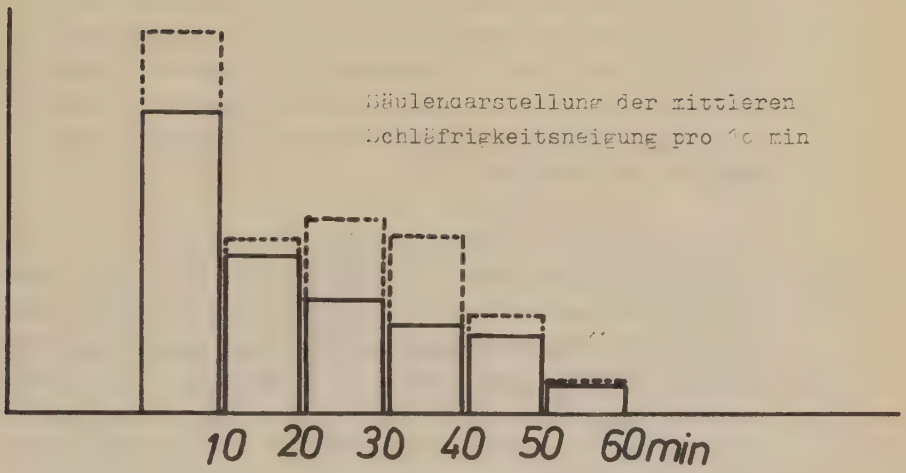


Abb. 5

Mittelwerte der Vigilanzstadien von 10 Minuten-Epochen. Die Säulen zeigen größere Schläfrigkeitsneigung nach Thiopental (-----), besonders bis zur 10. und von der 20. bis 40. Minute, als nach Thiopental und Helfergin (———).

Dies zeigt sich besonders deutlich an der Säulendarstellung der Abb. 5. Die größten Differenzen in der Summe der gemittelten Schlafstadien fallen in den ersten 10 Minuten, sowie von der 20. bis zur 40. Minute auf.

Die beschleunigte Rückkehr aus tiefen Narkosestadien, sowie die deutliche Herabsetzung des Nachschlafbedürfnisses, läßt bei diesen Versuchen die bereits auf anderen Gebieten bewiesene Wirkung des Helfergins als anaboles Neuroenergeticum erkennen.

Zum Ausschluß eines möglichen Gewöhnungseffektes, wurden die Mittelwertskurven der Schlaftiefe der ersten, gegen die der zweiten Narkose aufgezeichnet. (Abb. 4 b). Der homologe Verlauf dieser beiden Kurven zeigt, daß in Bezug auf die Schlafstadien nicht die Reihenfolge der Narkosen, sondern das Zusatzmittel Helfergin die Unterschiede der ersten graphischen Darstellung (Abb. 4 a) hervorruft.

Sehr deutlich in den Einzeldarstellungen (Abb. 2 und 3), aber auch noch in den Mittelwertskurven erkennbar, sind die abrupten Schlaftiefenänderungen zu bestimmten Zeitpunkten. Sie sind auf Weckreize durch Blutdruckmessung und Blutentnahmen zurückzuführen. Außerdem wurde über den gesamten Versuchsablauf hinweg der Schlaf der Versuchspersonen durch Baulärm, wie Hämmern und Kreissägen gestört. Ein Großteil der Versuchspersonen verlangte im Versuch das Zurechtrücken der Nackenrolle. Auf Grund dieser unbequemen Rolle war nach ihrem Bericht das Weiterschlafen erschwert. Da dieser Störungsfaktor aber immer beide Versuchsreihen betraf, ist das Versuchsergebnis nicht entscheidend beeinfluß worden.

OKULOGRAMM:

Die Häufigkeit von raschen und langsamen Augenbewegungen wurde in Indexzahlen ausgewertet, die die Prozentzeit ihres Auftretens in den entsprechenden Epochen ausdrücken. (10 = 100 %, 5 = 50 %, 0 = 0 %).

Die Augenbewegungen waren bei den meisten Versuchspersonen in der 30. Sekunde nach Injektionsbeginn nicht mehr registrierbar, nur 2 Probanden zeigten noch in der 40. Sekunde vereinzelte rasche Augenbewegungen.

In der reinen Thiopentalnarkose erfolgten die ersten RAB (rasche Augenbewegungen) in der 7. Minute, die ersten LAB (langsame Augenbewegungen) in der 9. Minute.
Mit Helfergin ließen sich RAB und auch LAB ab der 7. Minute registrieren.

Rasche Augenbewegungen treten im Wachzustand häufig auf und dienen uns als ein Maß motorischer Aktivität. Dabei sind willkürliche und unwillkürliche rasche Bulbusbewegungen bei geschlossenen Lidern oft nicht unterscheidbar vom flüchtigen Öffnen und Schließen der Augen und unwillkürlichen Lidschlägen. Die RAB als Ausdruck motorischer Aktivität erlöschen in den Narkosestadien völlig. Nach den Beobachtungen des Vigilanzniveaus, wäre eine Erhöhung der RAB-Aktivität der kombinierten Thiopental-Helfergin-Narkose zu erwarten. Da die RAB durch längere Schlafstadien nach Thiopental unterdrückt wurden, traten sie in den letzten 10 Minuten besonders häufig auf, wogegen bei ruhiger Entspannung im Wachzustand nach Thiopental-Helfergin ihre Häufigkeit geringer blieb. (Abb. 6, 7).

Die langsamen pendelförmigen Bulbusbewegungen (LAB) mit einer Zyklusdauer von 3 bis 7 Sekunden treten gewöhnlich nur in Zusammenhang mit dem Schläfrigkeitsstadium B auf und erlöschen in tieferen Schlafstadien. Die Summenkurve (Abb. 6,7) der LAB ergab eine um 70 % größere Häufigkeit nach der kombinierten Thiopental-Helfergin-Narkose, da die Schlafstadien nach Thiopental allein tieferem Schlaf entsprachen.

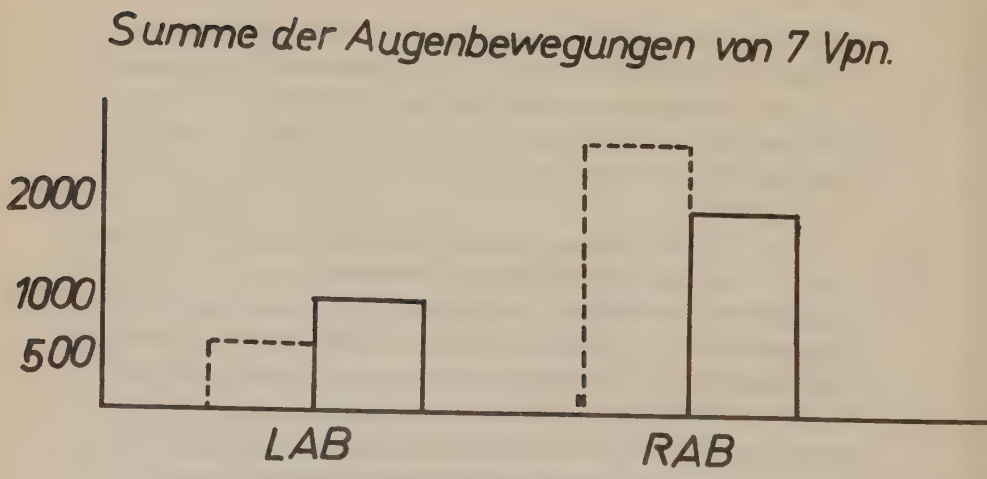


Abb. 6

Summe der Augenbewegungen über den Zeitraum von 60 Minuten nach der Narkose, getrennt nach RAB und LAB. Die Säulen zeigen die LAB in der Kombinationsnarkose mit Helfergin (——) um 70 % reichlicher als in der reinen Thiopental-Narkose (----). Die RAB in der Kombinationsnarkose sind zur Vergleichsnarkose um 23 % geringer.

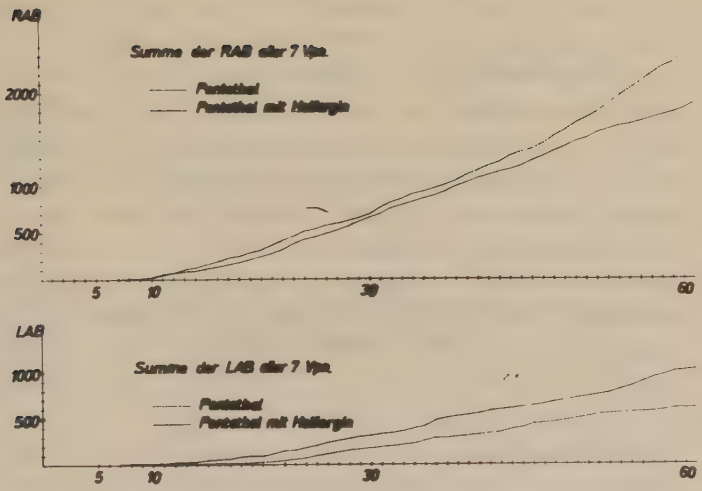


Abb. 7

Summenkurve der durch Indexzahlen ausgedrückten Augenbewegungen aller 7 Versuchspersonen. Häufungen der Augenbewegungen ergeben einen rascheren Anstieg der Kurve.

VERHALTEN DER PULSFREQUENZ UND DER BLUTDRUCKWERTE

Im Verlauf der Mittelwertskurven der Pulsfrequenz, wird zwischen beiden Versuchsreihen kein Unterschied deutlich (Abb. 8). Von einem gemeinsamen Ausgangspuls von 60 steigt der Mittelwert beider Kurven zwei Minuten nach Injektionsbeginn bis auf 84 bzw. 86 (mit Helfergin) Schläge pro Minute an. Der Maximalwert wird ungefähr zur Zeit der Apnoe erreicht. Von der 2. bis zur 5. Minute fallen die Pulswerte steil auf Werte von 70 und 73 Schlägen ab. Die Ausgangsfrequenz wird von beiden Kurven nach der 20. Minute erreicht. Bei einzelnen Versuchspersonen gibt es Unterschiede zwischen den beiden Narkosen, die bereits durch das Ausgangsverhalten bedingt sein dürften.

Helfergin scheint nicht kreislaufwirksam zu sein. Es bleibt in diesen Versuchen ohne Einfluß auf Puls und Blutdruck. Denn auch das Mittel der Blutdruckwerte aus beiden Versuchsreihen ist ohne nennenswerte Differenz. Bis zur 8. Minute fällt der systolische Druck jeweils um ungefähr 8 mm/Hg, der diastolische um 5 mm/Hg ab. Der homogene Verlauf der Mittelwertskurve ergibt sich aus den zeitlich nicht gleichliegenden Blutdruckschwankungen der Einzelversuchspersonen.

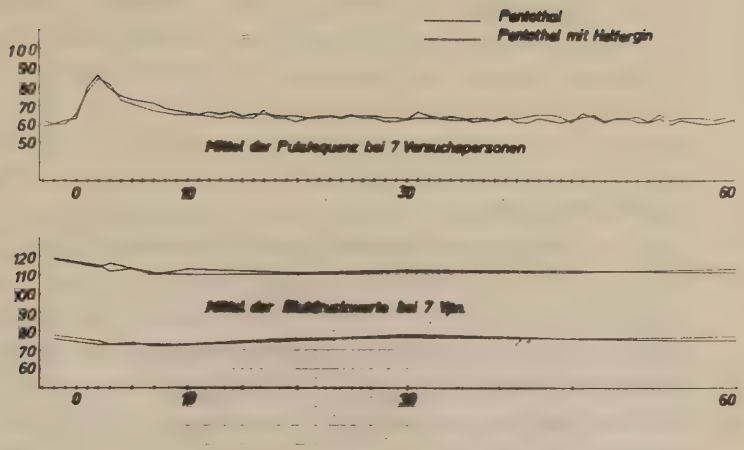


Abb. 8

Mittelwerte von Pulsfrequenz und Blutdruck der 7 Versuchspersonen.

ATMUNG

Über einen Kanal des EEG Gerätes wurden die Atemexkursionen mitregistriert. So war es möglich, die Apnoe und die Frequenz der Atemzüge zu beobachten. Ab der 5. Minute verlaufen die beiden Mittelwertskurven der Atemzugsfrequenz ohne Unterschied bis zum Ende der Ableitung. (Abb. 9 b). Helfergin in Verbindung mit Thiopental zeigt gegenüber Thiopental allein jedoch in den ersten 5 Minuten der Narkose, besonders in Bezug auf die Apnoe eine eindeutige Wirkung. Es ist bekannt, daß in Abhängigkeit von der Barbituratdosis und Injektionsgeschwindigkeit Apnoe einsetzen kann. Als Apnoe wurde das Fehlen einer sichtbaren, rhythmischen Spontanatmung verstanden. Im Pneumotachgramm waren dabei mitunter einzelne flache Atemzüge oder Artefakte des Mechanorezeptors erkennbar. Die Apnoe kommt in den meisten unserer Kurven als absinkende Atemfrequenz pro Minute zur Darstellung. Im Mittel setzte die Apnoe mit Helfergin in der 49. Sekunde nach Injektionsbeginn ein und dauerte 32 Sekunden. Mit Thiopental allein kam es im Mittel nach 61 Sekunden zur Apnoe, die aber 56 Sekunden andauerte, also 24 Sekunden länger war (Abb. 9 a).

Die Atemzugsfrequenz, gemessen pro Minute verschiebt sich durch die unterschiedlich lange Apnoe in der normalen Mittelwertsberechnung. Deshalb betrachten wir die Atemzugsdauer in den Zeitintervallen von Injektionsbeginn bis zur Apnoe, der Apnoe selbst und vom Ende der Apnoe bis zu jeder vollen Minute. Dadurch läßt sich zeigen, daß eine Serie kurzer, schneller Atemzüge der Apnoe vorausgeht und ihr verschieden lange folgt.

Diese nachfolgende Serie ist nach Thiopental länger als nach Thiopental mit Hilfergin. Im weiteren Verlauf ist die Annäherung an das Ausgangsverhalten nach Thiopental in der 5. Minute, nach Thiopental mit Helfergin bereits nach der 2. Minute erreicht (Abb. 9).

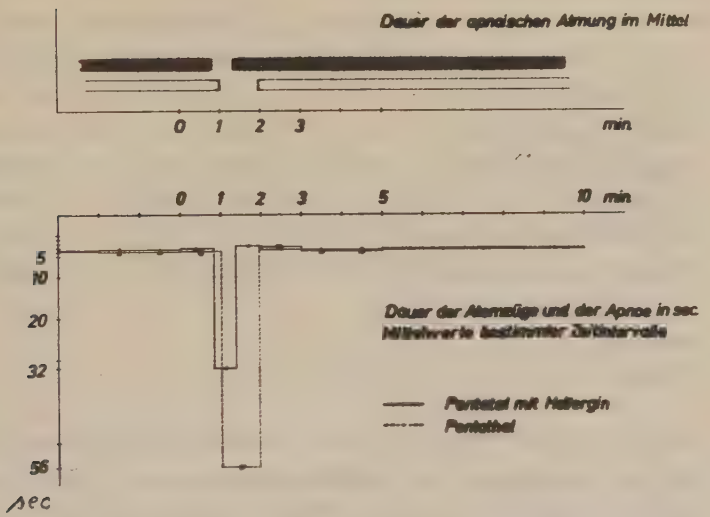


Abb. 9

Mittelwerte von Beginn, Ende und Dauer der Apnoe und von der Dauer der Atemzüge von 7 Versuchspersonen. Nach Thiopental späteres Einsetzen und längere Dauer der Periode apnoischer Atmung als nach Thiopental und Centrophenoxin (7 Versuchspersonen).

NEUROLOGISCHE SYMPTOME

Auf die Prüfung einzelner Reflexe, der Pupillenweite oder der Reaktion auf Licht unter der Narkose wurde verzichtet, da das EEG genügend Aufschluß über das Vigilanzniveau gibt. Um aber die Nachwirkungen der Narkose auf neurologischem Bereich zu prüfen, wurden folgende Befunde vor der Narkose und sofort nach dem Aufstehen von der Versuchsliege erhoben.

	Vor Narkose		Nach Narkose	
	Thiop.	Komb.	Thiop.	Komb.
Pupillenweite	--	--	--	--
Pupillensymetrie	--	--	--	--
Reaktion auf Licht	--	--	--	--
Nystagmus	--	--	4	5
Finger-Finger-Versuch	--	1	5	7
Finger-Nase-Versuch	--	--	3	3
Seiltänzergang	1	1	6	6
Romberg	--	--	4	3
Tremor	--	--	1	--

Vergleich der neurologischen Befunde der reinen Thiopental-Narkose mit denen der Kombinationsnarkose. Unter Kombination wurde die zusätzliche Injektion von 500 mg Helfergin nach der Thiopentalinjektion verstanden.

Nach diesen Ergebnissen ist Helfergin nicht im Stande, die nach der Narkose auftretende Koordinationsstörung zu beeinflussen. Die dynamische Ataxieprobe FFV und Nystagmus zeigten sogar nach dem Helferginversuch öfter Störungen als nach der reinen Thiopentalnarkose.

Die statische Ataxie wurde bei Helfergin einmal weniger häufig beobachtet. Doch sind alle oben angeführten Unterschiede noch im Zufallsbereich und statistisch nicht signifikant. Die Prüfung anderer neurologischer Elementarbefunde ergab keine Besonderheiten.

VENENVERTRÄGLICHKEIT

Bei 3 der insgesamt 16 Narkosen kam es an der Injektionsstelle zu thrombophlebitischen Erscheinungen. In allen 3 Fällen wurde Helfergin gespritzt. Die Versuchspersonen klagten nach einigen Stunden über lokalen Druckschmerz über den Venen und es war eine deutliche Rötung zu sehen; nach einigen Tagen konnte eine Strangbildung getastet werden, die sich jedoch wieder zurückbildete. Die häufigen Blutdruckkontrollen, gerade kurz nach der Injektion können durch den Blutstau im Injektionsarm diese Entwicklung begünstigt haben.

SUBJEKTIVE ANGABEN

	Vor Narkose		1^h nach Narkose-beginn		2^h nach Narkose beginn	
	Thiop.	Komb.	Thiop.	Komb.	Thiop.	Komb.
Kopfschmerz	--	--	--	2	--	1
Schwindel	--	--	5	5	2	2
Schläfrigkeit	2	2	3	4	4	4
Mattigkeit	--	--	3	1	1	--
Brechreiz	--	--	--	--	--	--
Schweiß	--	--	--	--	--	--
Herzklopfen	--	--	--	--	--	--
Euphorie	--	--	--	2	--	--

Zum Vergleich der Resultate der subjektiven Befunde der reinen Thiopental-Narkose mit denen der Kombinationsnarkose, zeigt dieses Schema wieviele Versuchspersonen zu welchem Zeitpunkt über Symptome berichteten.

Die Klagen über Schläfrigkeit vor der Narkose, sind evt. auf den Zeitpunkt des Versuchs um 7 Uhr 30 zurückzuführen. Keiner der Studenten hatte in der Nacht zuvor weniger als 5 Stunden und keiner mehr als 8 Stunden geschlafen. 6 Versuchspersonen (3 Thiopental und 3 Thiopental-Helfergin-Narkosen) schliefen am Nachmittag nach dem Versuch 1 bis 3 Stunden.
Die Klagen über Kopfschmerzen stammten aus zwei Narkosen mit Helfergin.
4 Versuchspersonen fühlten sich nach der Narkose matt und niedergeschlagen und waren ohne Antrieb. 3 davon nach der reinen Thiopentalnarkose.
Die hohe Anzahl der Schwindelerscheinungen kurz nach dem Aufstehen, ging nach einer Stunde beträchtlich zurück. Es war in der Anzahl dieser Symptome kein Schwergewicht auf einer Versuchsreihe gelegen.

Spontan, ohne danach gefragt zu werden, berichteten zwei Probanden mit Helfergininjektionen am Ende des Versuchs, es gehe ihnen glänzend, sie fühlten sich wie nach ein paar Glas Bier. Ihre gehobene Stimmung war aber bei der Blutentnahme nach einer Stunde verflogen.

Auf die Frage, welche Narkose subjektiv besser vertragen wurde, bezeichneten 6 von 7 Versuchspersonen die zweite Narkose als die angenehmere. Aufgeteilt nach Versuchsreihe, haben sich damit 5 für die reine Thiopental, 2 für die Thiopental-Helfergin-Narkose ausgesprochen. Doch wurde Helfergin nur dreimal bei der zweiten Narkose injiziert. 2 Versuchspersonen, die ihr Befinden nach dem ersten Versuch als glänzend bezeichneten, haben ebenfalls nach der zweiten Narkose diese zweite als die angenehmere eingestuft. Es scheint sich um Einflüsse psychischer Art zu handeln, die mit der Gewöhnung an die Untersuchungssituation und der abnehmenden Erwartungsspannung und ängstlicher Einstellung zu tun haben.

In keiner Narkose wurde anschließend über Träume berichtet.

VERSUCH MIT DOPPELTER DOSIS

Der Selbstversuch, mit einer Thiopentaldosierung von 800 mg bei einer Helfergingabe von 500 mg, zeigte ähnliche Ergebnisse wie die Mittelwertskurven der Hauptversuchsreihen. Die Prämedikation und die Injektionsdauer wurden beibehalten. Die Ableitungszeit betrug 120 Minuten.

Durch die erhöhte Dosis treten in der Schlaftiefenkurve die Nachschlafstadien besonders deutlich hervor. Die Schlaftiefenkurve ohne Helfergin erreicht in der 30. bis 70. Minute das Stadium D_2. Die mittlere Schläfrigkeitsneigung liegt zwischen C_1 und C_2. Spitzen der Kurve mit Helfergin erreichen in der Vergleichszeit nur C_0, während die mittlere Schläfrigkeitsneigung bei B_0 liegt. Diese Differenz von 4 bis 5 Schlaftiefenstadien kann zur Festigung des Hauptversuchsergebnisses herangezogen werden. Die schnellere Rückkehr aus Stadium E bei Narkosebeginn unter Helfergin ist auch bei dieser Dosierung graphisch nachzuweisen. (Abb. 10).

Die Summe der LAB verhält sich analog der Summe von 7 Versuchspersonen aus dem Hauptversuch. So konnte im Helferginversuch eine Steigerung der Gesamtzahl an LAB festgestellt werden. Bei den RAB ist unter Helfergin von der 10. bis 30. Minute eine auffällige Häufung zu erkennen.

Der Verlauf der beiden Atemzugskurven differiert kaum. Entsprechend dem Hauptversuchsergebnis, hat sich die Dauer der Apnoe mit Helfergin verkürzt. Die Apnoe beginnt in beiden Versuchen genau 25 Sekunden nach Injektionsbeginn von 800 mg Thiopental. Sie dauert mit Helfergin 44 Sekunden und wird durch eine rhythmische Atmung ersetzt. In der reinen Thiopentalnarkose ist die Dauer der Apnoe um 25 Sekunden länger. Das Weiteratmen verläuft teilweise arrhythmisch. In der 10. Minute kommt es zu einer erneuten Dämpfung der Atemtätigkeit mit Atemzugszeiten bis zu 12 Sekunden (Abb. 10).

Die neurologischen Untersuchungen zeigten nach beiden Versuchen die gleichen Symptome. Es waren nach der zweiten Narkose (Helfergin) vorübergehend Doppelbilder vorhanden.

Das subjektive Befinden war kurze Zeit nach der Thiopental-Helfergin-Narkose durch eine leichte Euphorie gekennzeichnet. Doch sonst konnte im Vergleich zur reinen Thiopentalnarkose kein entscheidender Unterschied festgestellt werden. Nach beiden Versuchen konnte sich der Proband nicht im Vorlesungsbetrieb konzentrieren und schlief nachmittags mit Helfergin 1 1/2 Stunden, ohne Helfergin 3 Stunden.

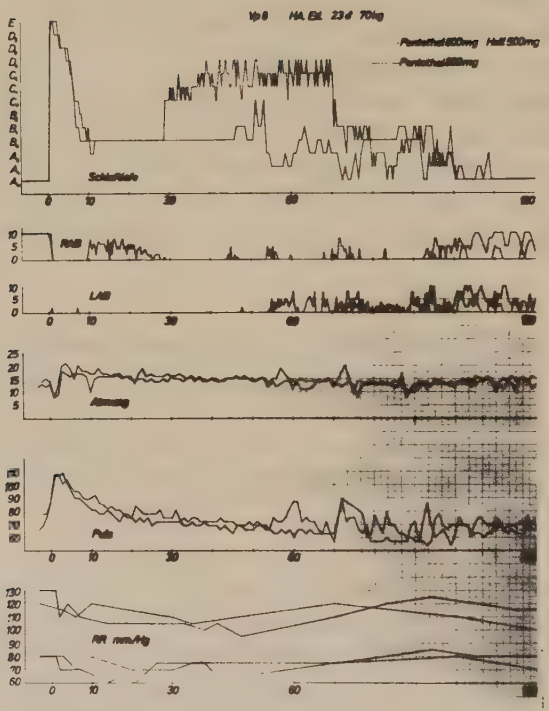


Abb. 10

Verlauf der Vigilanzschwankungen bei einer gesunden Versuchsperson (HA. Ed., 23 a). Doppelte Standarddosis von Thiopental. Unterschiede geringer als in Abb. 2. Indexzahlen der raschen Augenbewegungen (RAB) und langsamen Augenbewegungen (LAB), der Atem- und Pulsfrequenz, sowie des Blutdruckes.

IV. DISKUSSION

Nach Helfergingabe sprechen einige objektivierbare Befunde für eine pharmakodynamische Wirkung des Helfergins in und nach der Narkose. Es kam zu graphisch darstellbaren Veränderungen im Narkoseverlauf.

Beschleunigte Rückführung aus den tiefen Narkosestadien.
Erhebliche Senkung des Nachschlafbedürfnisses.
Verkürzung der Apnoe.

Durch welche Mechanismen Helfergin wirksam wird und in welcher cerebralen Substanz es anregt, ist unklar. Reizungen der retikulären Substanz im Hirnstamm in Höhe der Medulla oblongata, der Brücke und der Hirnschenkel können Weckreize und Vigilanz hervorrufen (Magoun und Moruzzi). So scheint diese Formation als Zwischenglied eines komplizierten Systems zu wirken, das das Niveau der Vigilanz aufrecht erhält.
Die deutliche Vigilanzsteigerung bei den Narkosen mit Helfergin läßt an eine pharmakologische Wirksamkeit des Helfergins in der Formatio reticularis denken. Außerdem ist die Formatio reticularis zusammen mit der Medulla oblongata am Atemzentrum beteiligt. So wäre der antagonitische Effekt des Helfergins zu der Atemdepression der Thiopentalnarkose zu erklären.
Coirault und Perrault halten den Cortex für den Angriffort des Helferins. Über den cortico-reticolo-corticalen Funktionskreis soll es so eine steuernde und regulierende Wirkung auf untergeordnete Zentren ausüben.

B. Tempo und G. Fiandino sehen diese Helferginaktivität mehr auf das Gesamtsystem der telecephalen Neurone als auf Einzelabschnitte gerichtet.
In Versuchen mit C^{14} markiertem Helfergin gelang es H. Kamano erstmals, die Aufnahme des Helfergins in die Zelle zu beweisen. An Tierversuchen mit einer hirnverletzten Maus wurde eine relativ große Menge Helfergin von den Nervenzellen, in besonders starkem Maß von den Purkinjezellen aufgenommen. In Anbetracht der Tatsache, daß Purkinjezellen als besonders empfindlich gelten, speziell bei Sauerstoffmangel, dürfte die ausgedehnte Incorporation von Helfergin gerade in diesen Zellen von einiger Bedeutung sein.

In Untersuchungen von Quastel und Arbeiten von Keilin wurde der Einfluß von Narkotica auf die Zellatmung auf der Ebene der oxydoreductiven Kette demonstriert. Diese Kette beruht auf der Aktivität von Dehydrogenasen und dem Cytochromsystem. Die Cytochrome werden durch die Narkotica in ihrer Funktion gehemmt. Die Abkürzung der Narkosestadien mittels Helfergin läßt an einen Antagonismus zur Narkoticahemmung der Zellatmungs enzyme denken. Wahrscheinlicher aber ist eine allgemeine Aktivierung des neuronalen Energiestoffwechsels und der Zellatmung auf enzymatischer Ebene. Diese Ansicht stützen die Untersuchungen von Nickel und Breyer, die in der Hirnrinde die Transportgeschwindigkeit von Glukose und Natrium unter Helfergin verstärkt sahen. So hat auch Quadbeck mit seinen Mitarbeitern nachgewiesen, daß die Schutzwirkung gegen Sauerstoffmangel durch "metabolische Stimulation" das heißt, durch Verbesserung der Ernährung der Hirnzellen (Erhöhung der Glycolyse) zustande kommt.

Diese Ergebnisse wurden bei Versuchen mit experimentell erzeugter Hirnanoxie durch Stickstoff erzielt.
Nach Emanuelli u. a. soll Helfergin direkt oder indirekt die oxydativen Eigenschaften des Blutserums beeinflussen, sowohl in Richtung der Aufrechterhaltung der Homöostase im Nervensystem, wie auch in Beziehung auf das enzymatisch-oxydative zelluläre System des gesamten Organismus.

Der Angriffspunkt der Helferginwirksamkeit scheint nicht auf bestimmte Neurone oder Kerne im Zentralnervensystem beschränkt zu sein. Eine Erhöhung des Zellmetabolismus durch Verbesserung der intra- oder transzellulären Transportmechanismen durch Aktivierung der Enzymsysteme ist wahrscheinlich.
Durch das schnellere Einsetzen der Apnoe nach Helfergin-injektion kann man auch eine Steigerung im Thiopental-metabolismus der Zellen annehmen. Es kommt durch die allgemein verbesserte und geöffnete Hirnzellstoffwechsel-lage zu einer schnelleren Wirksamkeit des Narkoticums in der Zelle. Die Narkoticawirkung erfolgt früher, die Apnoe tritt daher im Mittel um 12 Sekunden früher ein. Gleich-zeitig bleiben aber die Transport- oder Diffusions-mechanismen durch Helfergin aktiviert. Es kommt zu einem beschleunigten Thiopentalausstrom oder Metabolismus, der aktiv durch die Energie aus der vermehrten Helferginbeein-flußten Glykolyse (Quadbeck, Nickel) unterstützt wird.
Die Apnoe war mit Helfergin um 24 Sekunden abgekürzt. Außerdem erfolgte eine beschleunigte Rückführung des Narkosetiefschlafes auf höhere Vigilanzstufen.
Zur Verminderung des Nachschlafes könnte es durch eine Senkung des Thiopental-Serumspiegels kommen.

Die allgemein stoffwechselfördernde Helferginwirkung könnte, da kein direkter Einfluß des Helfergins auf die Serumcholinesteraseaktivität bestätigt wurde, eine Beschleunigung der Abbauvorgänge des Thiopentals intra- sowie extracerebral, vor allem in der Leber bewirken. Außerdem könnte Helfergin einen günstigen Einfluß auf das Rückverteilungsphänomen des lipoidlöslichen Narkoticums durch eine erleichterte Aufnahme in die bradytrophen Fettgewebe ausüben.

Die Unterschiede im Ablauf der Augenbewegungen als Ausdruck eines motorischen Aktivitätszustandes sind, ebenso wie die Angaben über das subjektive Befinden, durch die Unterschiede im Ablauf der Vigilanzschwankungen bedingt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An 7 gesunden, männlichen Studenten wurden eine reine Thiopental- und eine Thiopental-Narkose mit zusätzlicher Injektion von 500 mg Helfergin durchgeführt. Die Thiopentaldosierung betrug 210 mg/qm Körperoberfläche. Dies entsprach 375 - 425 mg Thiopental. Injektionszeit für Thiopental und für Helfergin war jeweils 30 Sekunden. Einer Versuchsperson wurde die doppelte Dosis (800 mg) Thiopental in der gleichen Injektionszeit gespritzt. Helfergindosierung sowie die übrige Versuchsanordnung blieben gleich.

Bei allen Narkosen wurde 10 Minuten vor und 60 Minuten nach Thiopentalinjektion EEG, Okulogramm, EKG und Atmung registriert. In bestimmten Zeitabschnitten wurde Blutdruck gemessen und Blutproben entnommen. Neurologische Befunde wurden vor und nach der Narkose erhoben.

Der Ergebnisvergleich zwischen der reinen Thiopental-Narkose und der kombinierten Narkose ergab:
Die mittlere Schläfrigkeit in den ersten 10 Minuten nach der Narkose ist mit Helfergin leicht verringert. Von der 20. bis 40. Minute findet mit Helfergin die Rückkehr zur Wachheit schneller statt.
Apnoe trat in der Helferginreihe im Mittel um 12 Sekunden früher ein und wurde gegenüber der Thiopentalreihe um 24 Sekunden verkürzt.
Im Verlauf der Mittelwertskurven der Pulsfrequenz und des Blutdrucks wurden zwischen beiden Versuchsreihen keine Unterschiede deutlich.
Bei 3 der 16 Narkosen kam es in der Injektionsvene zu einer Thrombophlebitis. In allen 3 Fällen war Helfergin gespritzt worden.

VI. SCHRIFTTUM

1. AGNEW, H.W., WEBB, W.B. and WILLIAMS, R.T. — The effects of stage for sleep deprivation, Electroenceph. clin. Neurophysiol., 17, (1964) 68-70.

2. BRENNER, H. und HOLUB, K. — Neuere Wege in der Behandlung von Hirnläsionen. Neurochirurgia 1 (1961), 88.

3. BRENNER, H. — Über den Wert des Dimenthylaminoäthanol-parachlor-phenoxyazetats-Centrophenoxin bei der Behandlung von Verletzungen und Erkrankungen des Gehirns. Wiener Med. Wschr. 112, 18/19 (1962), 347-350.

4. BUGARD, M.P. — Centrophenoxin - ein Pharmakon, das Ermüdungserscheinungen behebt. La Presse Médicale 69, 51 (1961).

5. CASAGRANDE, A. — Betrachtungen über die Wirkung von ANP 235 auf das Wiedererwachen nach der Anästhesie. Minverva Anaestesiol. 28, 235 (1962).

6. CHEMNITIUS, K.H., MACHNIK, G., LÖW, O., ARNRICH, A. und URBAN, J. — Versuche zur medikamentösen Beeinflussung altersbedingter Veränderungen. Exp. Path. 4 (1970), 163-167.

7. COIRAULT, R. — ANP 235 oder Dimethylaminoäthanolester der Parachlorphenoyessigsäure (Centrophenoxin) und geistige Verwirrtheitszustände. Gazette des Hôpitaux 132, 701 (1960).

8. DEMENT, W. and KLEITMAN, N. — Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 9, (1957), 673-690.

9. DEREYMAEKER, A., THEEUWISSEN-LESUISSE, Fr., BUU-HOI, N.B., LAPIERRE, Ch.
Bericht über die schützende Wirkung von Derivaten der p-Chlorphenoxyessigsäure bei experimentell ausgelöster Anoxie des Gehirns.
Referat aus: Medicina Experimentalis, 7 (1962), 239-244.

10. DOENICKE, A., KUGLER, J., SPANN, W., LIEBHARDT, E. und KLEINERT, H.
Hirnfunktion und psychodiagnostische Untersuchungen nach intravenösen Kurznarkosen und Alkoholbelastungen.
Der Anaesthesist 11 (1966), 15, 349-355.

11. DOENICKE, A., KUGLER, J., SCHELLENBERGER, A., GÜRTNER, Th.
The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 38 (1966), 580.

12. DOENICKE, A., KUGLER, J., LAUB, M.
Evaluation of recovery and "street-fittness" by psychodiagnostic tests and EEG.
Canad. Anaesth. Soc. J. 14, (1967) 567.

13. DOENICKE, A.,
Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch Barbituratmedikation und durch die Kombinatio Barbiturat-Alkohol.
Arzneimittelforschung 12 (1962), 1050.

14. DOENICKE, A.
Physico-chemical factors for duration of effects in barbiturates
Panel discussion: Recent advances in intravenous anesthetics for ambulatory patients.
World III Congress of Anaesthetics, Sao Paulo (1964).

15. DUNDEE, J.W. and BARRON, D.W.
The barbiturates.
Brit. J. Anaesth. 34, (1962), 240.

16. EMANUELLI, H., VENTAFRIDDA, V., PRADA, A., TALMAZZI, F. et TESTA, S.
Anesthésie, oxydases granulocytaire et centrophenoxine.
Ann. Anesth. Franc. VIII, 3 Juillet, Aout, Septembre 1967.

17. GAULCONER, A. und BICKFORD, R. — Electroencephalography in Anaesthesiology. Springfield: Thomas (1960).

18. FISCHGOLD, H. and SCHWARTZ, B.A. — In the nature of sleep. J. & A. Churchill, London (1961)

19. FORTH, H. — Über die Wirkung verschiedener Dosen eines Schlafmittels auf einige psychische Leistungen. Psychol. Beitr. 9, (1961), 11.

20. FOSSATI, P.u.M. — Helfergin in der Wiederbelebung bei Kopfverletzungen. Extrait de Lille Médical Nr. 6 (1962), 500.

21. FREY, H.-H., DOENICKE, A. and JAEGER, G. — Quantitative Bedeutung der Desulfurierung im Stoffwechsel von Thiobarbituraten. Med. exp. 4 (1961), 243.

22. FROMMEL, E., FLEURY, D., SCHMIDT-GINZKEY, J. und BEQUIN, M. — Die psychotrope Wirkung von Atropin und Scopolamin und deren Stellung in der Psychopharmakol. Arzneimittelforsch. 12, 3 (1967) 309-314.

23. GERSTENBRAND, F., HOFF, H. — Therapeutische Erfahrungen mit Lucidril in der Neurologie und Psychiatrie. Sonderdruck aus "Atti delle giornate internationali sui farmachi psicostimolantii selettivi" - Roma, 25.-26. Januar 1963.

24. GIBBS, F.A. and GIBBS, E.L. — Atlas of Electroencephalography Vol. 3 (1964), Addison Wesley.

25. HEYNEN, U. — Ein Mittel zur Besserung des Energiestoffwechsels der Hirnzellen. Der Landarzt 43, 34 (1967), 4-9

26. ITOH, Hitoshi, KUDO, Joskio, KABESHIMA, Joskio, NOBUSHIMA, Shinja, KOMINE, Kazushige und SATO, Yorio
Kontrollierter Doppelblindversuch mit Helfergin beim posttraumatischen Syndron, speziell bei Schwindel. Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica Vol. 22, No. 1 (1968) 23-42.

27. JOVANIC, U.J.
Der normale, abnorme und pathologische Schlaf. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 71, Kongreß 1965, München.

28. KAMANO, H. et al.
Fundamental studies on the site of action of Lucidril. Folia Japanese, Society of Psychiatry and Neurology.

29. KLEBELSBERG, D. and STEINBEREITHNER, K.
Zur Straßenfähigkeit nach intravenösen Kurznarkosen. Wien. Klin. Wschr. 75 (1963), 840.

30. KLEITMAN, N.
Sleep and wakefulness. Chicago-London: University of Chicago-Press (1963).

31. KUGLER, J. und FINCKH, R.
Bestimmung der cerebralen Elektrogenese unter dem Einfluß von Schlafmitteln und Thymoleptica. Med. Experementalis (1961).

32. KUGLER, J. and DOENICKE, A.
Barbiturat- und Neuroleptanalgesien und ihre Nachwirkungen. 12. Jahrestag d. Dtsch. EEG-Ges. Stuttgart, 1.-3. Oktober 1964, Ref. Zbl. Neurol.-Psychiat.

33. KUGLER, J., DOENICKE, A.
Amplitudes and evoked responses in the EEG in humans during sleep and anaesthesia. Progr. in Brain Res., Vol. 18, Sleep Mechanisms (eds. Akert, K., Bally, C., and Schade, J.P.). Amsterdam: Elsevier (1969).

34. KUGLER, J.
Einführung in die Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. 2nd ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag (1966).

35. MITTA, Y., KISHI, M. und MINAKI, Y.
Chemisches Verhalten, Metabolismus und Verteilung des 14C-markierten Centrophenoxins im Organismus der Maus.
Radio Isotopes 16,7 (1967).

36. MLETZKO, J.
Centrophenoxin in der Behandlung akuter Schäden- Hirnverletzter.
Atti delle giornate internationali sui farmachi psicostimolantii selettivi. Roma 25.-26. Jan. 1963.

37. NAAB, M.
Klinisch-psychiatrische Erfahrungen mit Centrophenoxin.
Sonderdruck aus "Atti delle giornate internationali sui farmachi psicostimolantii selettivi".
Roma, 25.-26. Januar 1963.

38. NAAB, M.
Psychiatrisch-neurologische Erfahrungen mit einem neuen Psycho-Pharmakon (H ANP 235).
Med. Welt 31 (1961), 1572-1576.

39. NAKAJIMA H. und THUILLIER, J.
Einfluß von Centrophenoxin auf die durch Kaliumcyanid hervorgerufene histotoxische Anoxie - gemessen am EEG und EKG.
Socété Biologie 9, V (1964).

40. NICKEL, J., BREYER, U., CLAVER, B. und QUADBECK, G.
Zur Wirkung von Aminoaethanol-Derivaten auf das Zentral-Nervensystem.
Drug Research 13, (1963), 881-883.

41. OSWALD, I., SHCROFT, G.W., BERGER, R.J., ECCLESTON, D., EVANS J.I. and THACORE, V.R.
Some experiments in the chemistry of normal sleep.
Brit. J. Psychiat. 112 (1966), 391-393.

42. PRICE, H.L.
Dynamic concept of distribution of thiopental in the human body.
Anaesthesiology 21, 40 (1960).

43. PROTIVINSKY, R. — Behandlung der Zerebralsklerose mit Centrophenoxin. Hippokrates 29, 1 (1968), 28-29.

44. QUADBECK, G. — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der zerebralen Durchblutungsstörungen. "Die Medizinische" 37 (1965), 2107.

45. QUADBECK, G.u.M. — Einfluß von Stimulantien und Antidepressiva auf das Höhen-EEG der Ratte. Arzneimittelforschung 14 (1964), 563.

46. RICHARDS, R.K. and TAYLOR, J.D. — Some factors influencing distribution, metabolism and action of barbiturates. A Review. Anaesthesiology 17, (1956), 414.

47. ROEDER, F. — Therapie des Parkinson-Syndroms mit Helfo-Dopa. Med. Kl. 65 (1970), 1983-1987.

48. SCHMIDT, H., BROICHER, H. — Klinische Erfahrungen bei der Behandlung von Zuständen zerebraler Insuffizienz mit Centrophenoxin. Die Med. Welt 33 (1970), Sonderdruck.

49. SCHNEIDER, J., WORINGER, E., THOMALSKE, G. und BROGLY, G. — Bases Electrophysiologiques des mecanismes d'action du Penthotal chez le chat. Revue neurologique Tome 87, Nr. 5 (1952).

50. TEMPO, B. und FIANDINO, G. — Wiederbelebung des chir. Patienten mit einem neuen Neurostimulans des Telencephalons. Acta Anaesthesiologica XII (1961).

51. THUILLIER, J., RUMPF, P. und THUILLIER, G. — Pharmakolog. Eigenschaften des Dimethy-aminoaethanol-Esters der p-Chlor-phenoxyessigsäure. C.R.S. de Biol. 153 (1959), 1914-1918.

52. TOUCHARD, P. Einige Versuche mit ANP 235 (Centrophenoxin-Helfergin) der praktischen Anaesthesiologie. Referat aus: Anesthésie Analgésis Réanimation. Band XVIII, Nr. 3 (1961).

53. WENZEL, E. Über die Behandlung von chronische Hirntraumatikern mit Helfergin (Sonderdruck aus: "Atti delle giornate internationali sui farmad psicostimolantii selettivi". Roma, 25.-26. Januar 1963.

54. WENZEL, E. Vorläufige Ergebnisse der Behandlung von chronischen Hirntraumatikern mit Helfergin. Med. Klinik 58, 31 (1963), 1271-1275.

55. WENZEL, E. Zur frühzeitigen Behandlung akuter und chronischer Hirntraumatiker mit Helfergin. Der Landarzt 40, (1964), 208-209.

56. WIETEK, H.F. Vigilität und Centrophenoxin. Drug Research 13, (1963), 1102-110

Herrn Professor Dr. J. KUGLER
danke ich für die Überlassung des
Themas, die Auswertung der elektro-
enzephalographischen Ableitungen
und für die maßgebenden Ratschläge
und Anleitungen der gesamten Arbeit.
Frau M. Laub danke ich herzlich für
ihre Mithilfe beim Ablauf der Ver-
suche.

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Arztes Dr. Edgar Hartel und dessen Ehefrau Inge, wurde ich am 7.2.1946 in Jägerndorf-Sudetenland geboren. Seit der Aussiedlung im Juli 1946 wohne ich mit meinen Eltern in Vordersarling, Kreis Eggenfelden. Nachdem ich von 1952 - 56 in Dietfurt/Rott die Volksschule besucht hatte, trat ich in die Oberrealschule Pfarrkirchen über, die ich 1965 mit dem Abitur abschloß. Am 16. Juni 1971 beendete ich mein medizinisches Studium an der Universität München mit dem Staatsexamen.

Vordersarling, den 24. August 1971